Die prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades beim östrogenbehandelten Prostatakarzinom

(Erfahrungsbericht über 496 Prostatakarzinomträger unter Berücksichtigung der 3- bzw. 5-Jahresüberlebensrate)

Reinhard Kern

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535715_0060

Aus der Urologischen Klinik der Universität München
Direktor Prof.Dr. E.Schmiedt

Die prognostische Bedeutung des zytologischen Differenzierungsgrades beim östrogenbehandelten Prostatakarzinom.

(Erfahrungsbericht über 496 Prostatakarzinomträger unter Berücksichtigung der 3- bzw. 5- Jahresüberlebensrate)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Reinhard Kern
aus
München
1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. P. Faul

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Schmiedt

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 8.5.1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A Einleitung und Problemstellung

B Allgemeiner Teil

1. Zytologische Diagnose des Prostatakarzinoms
2. Zytologische Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms
3. Histologische Differenzierungsgrade beim Prostatakarzinom und ihre prognostische Bedeutung

C Spezieller Teil

1. Krankengut
2. Methode

D Ergebnisse

1. Zytologische Einteilung der Karzinome
2. Altersverteilung
3. Krankheitsverlauf, Sterbetafeln und Überlebensraten
4. Todesursachen der verstorbenen Karzinomträger

E Diskussion

F Zusammenfassung

G Literaturverzeichnis

A Einleitung und Problemstellung

Neben allgemeinen Kriterien, welche die Prognose eines malignen Tumors beeinflussen, wie z.B. Zeitpunkt der Diagnosestellung, vollständige oder unvollständige operative Entfernung, ist es die biologische Aktivität des Karzinoms, welche für den Verlauf mit entscheidend ist.

Auf Grund autoradiographischer Untersuchungen an feinnadelbioptisch entnommenen zytologischem Material der menschlichen Prostata, lag die Vermutung nahe, daß ein Zusammenhang zwischen zytologischem Differenzierungsgrad und biologischer Aktivität des Prostatakarzinoms besteht. (FAUL et al., 1972)

Eine Aussage über den klinischen Verlauf bzw. die Lebenserwartung Prostatakarzinomkranker in Abhängigkeit vom zytologischen Differenzierungsgrad war bisher nur ESPOSTI (1971) möglich.

Da das biologische Verhalten eines Karzinoms letzten Endes nur am Schicksal seines Trägers zu messen ist (MÖBIUS et al., 1961), lag es nahe, den Krankheitsverlauf zytologisch diagnostizierter Prostatakarzinomträger zu untersuchen, um die Bedeutung des Differenzierungsgrades bezüglich des Leidens zu überprüfen.

Die vorliegende Arbeit stützt sich auf die Nachuntersuchung von 496 Kranken mit Prostatakarzinom, bei denen die Diagnose Prostatakarzinom durch transrektale Feinnadelbiopsie und zytologischer Untersuchung gestellt

wurde.

Dabei sollen die Überlebensraten in Abhängigkeit vom zytologisch diagnostizierten Differenzierungsgrad dargestellt und die Todesursachen der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Kranken aufgeschlüsselt werden.

B Allgemeiner Teil

1. Zytologische Diagnosestellung des Prostatakarzinoms

Durch eine rektale digitale Untersuchung kann lediglich die Verdachtsdiagnose eines Prostatakarzinoms gestellt werden. Zur Sicherung der Diagnose ist eine morphologische, das heißt eine histologische bzw. zytologische Gewebsuntersuchung notwendig.

Die zytologische Diagnosestellung des Prostatakarzinoms ist möglich:

1. aus dem Prostataexprimat
2. aus dem mittels transrektaler Feinnadelbiopsie aus der Prostata aspirierten Gewebsmaterial.

Die zytologische Untersuchung des Prostataexprimats wurde nach anfänglichem Optimismus wegen Unzulänglichkeit der Methode sehr schnell wieder allgemein abgelehnt. Die Anzahl der falsch negativen Befunde war mit 40 - 50% zu hoch. (BERGMANN und HUBMER, 1965; BOYER, 1950; COLBY, 1953; FRANK, 1955; KAUFMANN et al., 1954; MULHOLLAND, 1931)

Der Sekretuntersuchung wurde deshalb die Gewinnung von Prostatagewebe durch Punktion vorgezogen. FERGUSON führte bereits 1930 erstmals die perineale Aspirationsbiopsie der Prostata durch und stellte fest, daß ein Prostatakarzinom allein auf Grund zytologischer Veränderungen zu erkennen ist. (FERGUSON, 1930; 1937)

Zunehmende Bedeutung erlangte die Prostatazytologie aber erst als von FRANZEN et al. (1960) die Technik der

transrektalen Feinnadelbiopsie entwickelt wurde. In der Folgezeit fand diese Methode in vielen Ländern Verbreitung, da sie sich als relativ einfache und zuverlässige Möglichkeit zur Gewebsgewinnung aus der Prostata anbot. (ANDERSON et al., 1967; BACHMANN, 1966; EKMAN et al., 1967; ESPOSTI, 1966, 1967; SCHNURER et al., 1969; WILLIAMS et al., 1967) Auch in der Bundesrepublik Deutschland wurde die transrektale Feinnadelbiopsie bald übernommen und ihr Wert für die Klinik überprüft. (FAUL et al., 1971 -a, -b, 1973; KIRSTAEDTER et al., 1972; SCHUBERT et al., 1973; SPARWASSER et al., 1970; ZIEGLER et al., 1972)

Auf Grund der unterschiedlichen Nadeldicke und der Biopsietechnik ergaben sich für die transrektale Feinnadelbiopsie gegenüber der transperinealen Stanzbiopsie folgende Vorteile (FAUL, 1974):

1. Eine Anästhesie ist nicht erforderlich.
2. Die Komplikationsrate ist sehr gering.
3. Die Untersuchung bereitet nur geringe Beschwerden.
4. Kurzfristige Wiederholungen sind möglich.
5. Beliebig viele Areale sowie auch kleinste suspekte Bezirke der Prostata können gezielt biopsiert werden.

Bei vergleichenden histologischen und zytologischen Untersuchungen zeigte sich, daß die Treffsicherheit der transrektalen Saugbiopsie und zytologischen Untersuchung in der Hand des Geübten der Stanzbiopsie und histologischen Untersuchung ebenbürtig, wenn nicht überlegen ist. (BURCHARDT et al., 1973; DROESE et al., 1976; FAUL et al., 1971 -a, -b; 1974; FREUDENBERG et al., 1976; SCHUBERT, G.E.; 1973)

Die größere Treffsicherheit geht u.a. daraus hervor, daß bei 125 sowohl histologisch als auch zytologisch verifizierter Prostatakarzinome in 23,2% der Fälle die Diagnose "Karzinom" bei der ersten histologischen Untersuchung nicht gestellt werden konnte, dagegen bei der ersten zytologischen Untersuchung das Karzinom nur in 7,2% der Fälle nicht diagnostiziert wurde. (FAUL, 1974)
Eine hohe Treffsicherheit ist dabei stets abhängig von einer guten Biopsietechnik und zuverlässiger Beurteilung durch den Zytologen. (BANDTLOW, 1972; FAUL et al., 1973, 1975; GRÖSSWANG et al., 1973; ZIEGLER et al., 1972)
Die von FRANZEN entwickelte Technik der transrektalen Feinnadelbiopsie hat sich jedoch nicht nur für die zytologische Diagnosestellung des Prostatakarzinoms mit möglicher Bestimmung des Differenzierungsgrades bewährt. (ESPOSTI, 1967, 1971; FAUL et al., 1973)
Sie findet auch Anwendung bei der Kontrolle hormonbehandelter Prostatakarzinomträger zur Bestimmung des therapeutischen Hormoneffektes. (ESPOSTI, 1971; FAUL et al., 1971 -b-; 1973)

2. Zytologische Differenzierungsgrade des Prostatakarzinoms

Eine zytologische Einteilung des Prostatakarzinoms in verschiedene Differenzierungsgrade wurde zum ersten Mal von ESPOSTI (1967) vorgenommen. Er unterteilte das Prostatakarzinom in hoch-, mittel- und niederdifferenzierte Karzinome. Daß eine Bestimmung des zytologischen Differenzierungsgrades zuverlässig möglich ist, konnte durch vergleichende zytologisch-histologische Untersuchungen bestätigt werden. EKMAN et al. (1967), welche ebenfalls die Einteilung des Prostatakarzinoms in hoch- und niederdifferenziert vornahmen, konnten beim Vergleich zwischen histologischem und zytologischem Differenzierungsgrad eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse finden.
FAUL et al. (1973), die bei 91 Prostatakarzinomen den zytologischen dem histologischen Differenzierungsgrad vergleichend gegenüberstellten, konnten in 80% der Fälle eine Übereinstimmung feststellen.
Die von uns angewendete Einteilung der zytologisch diagnostizierten Prostatakarzinome erfolgte nach FAUL et al. (1973) in folgende vier Differenzierungsgrade:
hochdifferenzierte Karzinome - Differenzierungsgrad I
mitteldifferenzierte Karzinome - Differenzierungsgrad II
niederdifferenzierte Karzinome - Differenzierungsgrad III
anaplastische Karzinome - Differenzierungsgrad IV

Die Eingruppierung der verschiedenen Karzinome in den jeweiligen Differenzierungsgrad richtete sich dabei stets nach dem am niedersten differenzierten Karzinomanteil, weil man davon ausgehen kann, daß dieser Anteil die biologische Aktivität des jeweiligen Tumors bestimmt.(FAUL et al., 1973)

3. Histologischer Diffenzierungsgrad und Prognose Prostatakarzinoms

In dem umfangreichen Schrifttum über die histologische Differenzierung des Prostatakarzinoms findet man im wesentlichen drei Autorengruppen. Die erstere beachtet überwiegend das Verhältnis zwischen epithelialem Stroma und Drüsenanteilen und klassifiziert je nach Zusammensetzung u.a. in ein tubuloalveoläres, medulläres, cribriformes, szirrhöses oder anaplastisches Karzinom. (v.ALBERTINI, 1955; FERGUSON und FRANKS, 1953; FOOT et al., 1950;GAYNOR, 1938; MÖBIUS et al., 1961)
Unter Berücksichtigung dieser Kriterien allein konnte keine Korrelation zwischen histologischem Differenzierungsgrad, Therapieerfolg und Überlebensraten festgestellt werden. (FOOT et al., 1950; FRANKS et al., 1958; MÖBIUS et al., 1961)
Von der zweiten Gruppe, die vor allem die Bedeutung zytologischer Veränderungen im Schnittpräparat hervorhebt, benützen einige Autoren (KAHLER, 1939; POOL und THOMPSON, 1956; THOMPSON, 1942) die von BRODERS (1925) aufgestellten Malignitätskriterien für Karzinome des Urogenitaltrakts. Dabei beruht die Differenzierung ausschließlich auf dem Ausmaß der vorhandenen Zellatypie im histologischen Schnittpräparat. POOL und THOMPSON (1956) die diese Kriterien bei der Differenzierung von 1560 Prostatakarzinomen angewandt haben,

konnten dabei einen Zusammenhang zwischen histologischem Differenzierungsgrad und Überlebensraten feststellen. Von den Patienten, bei denen eine transurethrale Resektion durchgeführt und ein Teil zusätzlich mit Östrogenen behandelt wurde, konnten 1469 in die Berechnung der 5-Jahres-Überlebensrate einbezogen werden. Diese betrug bei den Kranken mit dem Karzinomgrad I 59,5%, beim Grad II 34,1% und beim Grad III und IV 16,2% bzw. 5,6%. Eine Klassifizierung des Prostatakarzinoms auf Grund von Zellatypie zusammen mit der Gewebsarchitektur wird von EVANS et al. (1942), GLEASON (1966) und SHELLEY et al. (1958) vorgenommen. Wie dabei durch weitere Untersuchungen gezeigt wurde, hatten hochdifferenzierte Karzinome eine höhere Überlebensrate als niederdifferenzierte. (WIEDERANDERS et al., 1963; MELLINGER et al., 1967) Die Überlegenheit der zytologischen Kriterien gegenüber der Gewebsarchitektur im histologischen Präparat des Prostatakarzinoms konnten VICKERY und KERR (1963) zeigen. Sie führten bei 187 Patienten mit Prostatakarzinom die radikale Prostatektomie durch und versuchten anschließend die histologische Klassifizierung anhand des Schnittpräparates. Die Gewebsstrukturen innerhalb eines Karzinoms und sogar eines Schnittes waren teilweise so unterschiedlich, daß es nicht gelang, auf Grund der Gewebsarchitektur eine Einteilung (szirrhös, cribriform, medullär usw.) zu treffen. Deshalb wurde eine Differenzierung in vier Grade nach zytologischen

Kriterien vorgenommen. Die Karzinome mit dem Differenzierungsgrad I und II (136 Fälle) wurden zu einer Gruppe zusammengefaßt (gutdifferenzierte Karzinome) und den niederdifferenzierten (Grad III) gegenübergestellt (51 Fälle). Es fanden sich keine anaplastischen Karzinome (Grad IV). Die 5-Jahres-Überlebensrate der ersteren Gruppe betrug 79%, die der zweiten 49%.

SCHRÖDER et al. (1977) untersuchten die Gewebsarchitektur und die Zellatypien bei 350 Prostatakarzinomen von Patienten, bei denen eine radikale Prostatektomie durchgeführt wurde. Ihre Ergebnisse sprechen der Gewebsarchitektur des Tumors sowie der Zell- und Kernatypien eine signifikante Bedeutung für die Prognose zu. Der Wert anderer Kriterien, welche häufig für das Grading herangezogen werden, erwies sich als fraglich. MOSTOFI (1970; zit.bei SCHRÖDER und BURWICK, 1971) bezeichnete die bisherigen Versuche einer histologischen Einteilung des Prostatakarzinoms als unzulänglich und schwer reproduzierbar. Den Mangel an Reproduzierbarkeit führte er auf die Tatsache zurück, daß in ein und der selben Prostata verschiedene Differenzierungsgrade vorliegen können und zusätzlich die Kriterien der Anaplasie und Invasion schwer definierbar sind. Die erste Schwierigkeit löste er dadurch, daß er jeweils nur den am geringsten differenzierten Karzinomanteil für die prognostische Bewertung mit heranzieht. Zum anderen legt er Wert auf eine getrennte Beurteilung der Karzinomzelle (Anaplasie), des Drüsenaufbaus und Anordnung sowie des

Verhältnisses der Zellen bzw. Drüsen zum Stroma, wobei erst die drei Faktoren gemeinsam einen prognostischen wert besitzen.

MOSTOFI betonte, daß diese Einteilung zwar generell prognostische Aussagen ermöglicht, aber auch Ausnahmen bekannt sind. So haben niederdifferenzierte Karzinomträger 10 Jahre und mehr überlebt, dagegen sind Kranke mit hochdifferenzierten Karzinomen innerhalb kurzer Zeit gestorben. (MOSTOFI, 1970)

C Spezieller Teil

1. Krankengut

An der Urologischen Klinik der Universität München werden seit März 1970 alle Kranken mit zytologisch diagnostiziertem Prostatakarzinom auf Karteikarten erfaßt. Neben den einzelnen zytologischen Befunden sind darauf, soweit vorhanden, histologische Befunde, rektaler Tastbefund, Art der Behandlung und andere klinische Daten vermerkt.

Das für diese Arbeit zur Verfügung stehende Krankengut umfaßt 496 Prostatakarzinompatienten, bei denen im Zeitraum von März 1970 bis Dezember 1974 mit Hilfe der transrektalen Feinnadelbiopsie ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde. Nicht berücksichtigt wurden 5 Fälle, bei denen keine Einstufung in einen der vier zytologischen Differenzierungsgrade möglich war. Auch diejenigen Kranken, bei denen nur der Verdacht auf ein Prostatakarzinom diagnostiziert wurde und alle Fälle, bei denen zum Zeitpunkt der Diagnosestellung ein Zweittumor bekannt war oder der Verdacht darauf bestand, wurden für diese Untersuchung nicht herangezogen.

Beim überwiegenden Teil der Karzinompatienten (etwa 85%) erfolgte eine antiandrogene Behandlung durch plastische Orchiektomie und Verabreichung von

Östrogenen. Keine Behandlung erfolgte im allgemeinen bei Trägern von hochdifferenzierten Prostatakarzinomen im Stadium A der vier definierten Tumorstadien. (FLOCKS, 1963; SCHMIEDT, 1973) Diese Patienten wurden zunächst nur laufend klinisch und durch wiederholte transrektale Feinnadelbiopsien kontrolliert.
In einigen Fällen mit ausnahmslos anaplastischen und völlig niederdifferenzierten Karzinomen wurde eine Strahlenbehandlung durchgeführt.

2. Methode

An Hand der zytologischen Befunde wurden alle 496 Patienten einem der vier bereits erwähnten zytologischen Differenzierungsgrade zugeordnet. Bei Fällen mit mehreren zytologischen Befunden, die das Karzinom mit unterschiedlichen Differenzierungsgraden bewerteten und bei nicht eindeutig festzustellendem Differenzierungsgrad wurde jeweils der niederste Differenzierungsgrad berücksichtigt. (vgl. ESPOSTI, 1971) Dies erschien deshalb sinnvoll, da auch für die Dignitätsbestimmung der einzelnen Karzinome der am geringsten differenzierte Anteil entscheidend war und nicht der überwiegende Anteil der vorkommenden Differenzierungsgrade. (FAUL et al., 1973)

Um das Schicksal der Prostatakarzinomkranken zu erfassen, wurden alle außerhalb der Stadt München wohnhaften Patienten (220) direkt angeschrieben. In einem vorgedruckten Abschnitt des Schreibens wurden die Kranken gebeten, über bestehende Beschwerden, inzwischen stattgefundene Krankenhausaufenthalte und medikamentöse Behandlung Auskunft zu geben. 173 Schreiben sind von den Patienten bzw. von ihren Angehörigen oder Hausärzten beantwortet worden. Bei den unbeantworteten Fällen wurden die entsprechenden Einwohnermelde- und Standesämter angeschrieben und diese um Auskunft über das Schicksal der betreffenden Personen

bzw. um Mitteilung der neuen Anschrift nachgesucht.
Die Nachforschungen über die innerhalb der Stadt München wohnenden Patienten erfolgten über das Einwohnermeldeamt und die Verstorbenenkartei der Stadt München.
Letztlich konnten 488 Patientenschicksale des Beobachtungszeitraumes von März 1970 bis 31.8.1975 geklärt und in die statistische Auswertung einbezogen werden. In 8 Fällen blieb der Krankheitsverlauf unbekannt.
Die Berechnung der Überlebensraten erfolgte im ISB München (Institut für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik; Vorstand Prof.Überla) mit Hilfe eines Rechnerprogrammes. Das diesem Programm zu Grunde liegende Sterbetafelverfahren von CUTLER und EDERER (1958), ermöglichte die Auswertung der 488 Fälle, auch bei unterschiedlich langen Beobachtungszeiten der einzelnen Patienten. Der Rechner erstellte die Sterbetafeln unter Angabe der Sterberaten, der kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten, deren Standardabweichungen und effektiven Fallzahlen. Die Überlebenskurven wurden auf einem Plotter dargestellt. Für jede Zeitspanne (x, x+c, x= 6 Monate) mußten dabei folgende Häufigkeiten eingegeben werden:

d_x = verstorben während der Zeitspanne

w_x = lebend aus der Studie ausgeschieden

u_x = mit unbekanntem Status aus der Studie ausgeschieden

Die letzte Gruppe (u_x) blieb hier unberücksichtigt, da sich bei den in Frage kommenden 8 Fällen der Zeitpunkt des Ausscheidens aus der Studie nicht feststellen ließ.

Nachdem daraus l_x ermittelt wurde (Zahl der Patienten, die lebend in das Intervall eintreten), errechneten sich die weiteren Größen der Sterbetafel wie folgt:

$l'_x = l_x - 1/2 \, (u_x - w_x)$ — Fälle unter Risiko

$q_x = d_x / l'_x$ — Sterberate

$p_x = \prod_{i=o}^{x} (1-q_i)$ — Überlebenswahrscheinlichkeit

$s_x = p_x \sqrt{\sum_{i=o}^{x} \frac{q_i}{l'_i - d_i}}$ — Standardabweichung der Überlebenswahrscheinlichkeit

$\hat{l}_x = \frac{p_x \, (1- p_x)}{s_x^2}$ — Effektive Fallzahl, auf deren Basis die Schätzung der Überlebenswahrscheinlichkeit berechnet wurde

Ermittlung der Todesursachen

Die Todesursachen der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten wurden zum größten Teil (116 Fälle) aus den Totenscheinen der Bezirksgesundheitsämter bzw. des Städtischen Gesundheitsamtes in München entnommen. Bei 36 Patienten, die in Münchner Kliniken verstarben, konnten die Krankengeschichten persönlich eingesehen werden. Die restlichen Todesursachen (33 Fälle) wurden durch schriftliche Befragung der zuletzt behandelnden Krankenhäuser, aus Arztbriefen und Epikrisen ermittelt. Bei insgesamt 15 Verstorbenen konnten die Sektionsprotokolle ausgewertet werden.

Die Aufschlüsselung der Todesursachen erwies sich bei einem Teil der Fälle als etwas problematisch und nicht immer mit absoluter Sicherheit durchführbar. Es wurde dabei versucht, den Anteil der am Prostatakarzinom verstorbenen Patienten, dem an anderen Todesursachen Verstorbenen innerhalb der einzelnen Differenzierungsgrade gegenüberzustellen.

In einzelnen Fällen wäre vielleicht bei mehr Information über den Krankheitsverlauf (Krankengeschichte, Sektionsbericht) eine andere Zuordnung getroffen worden. Eine genaue statistische Auswertung wurde deshalb nicht vorgenommen, diese wäre auch nur zu einem Zeitpunkt sinnvoll, an dem alle Patienten des Untersuchungsgutes verstorben sind.

D Ergebnisse

1. Zytologische Einteilung der Karzinome

Bei 267 Patienten, das sind mehr als die Hälfte des vorliegenden Untersuchungsgutes, wurde ein niederdifferenziertes Karzinom (Grad III) diagnostiziert. (Tab. 1) Die Gruppe der mitteldifferenzierten Karzinome (Grad II) umfaßt 140, die der hochdifferenzierten (Grad I), 62 Patienten. Die anaplastischen Karzinome (Grad IV) bilden mit 27 Fällen die kleinste Gruppe der vier zytologischen Differenzierungsgrade.

Tab. 1: Zytologische Differenzierungsgrade bei 496 Kranken mit Prostatakarzinom (März 1970 - Dezember 1974)

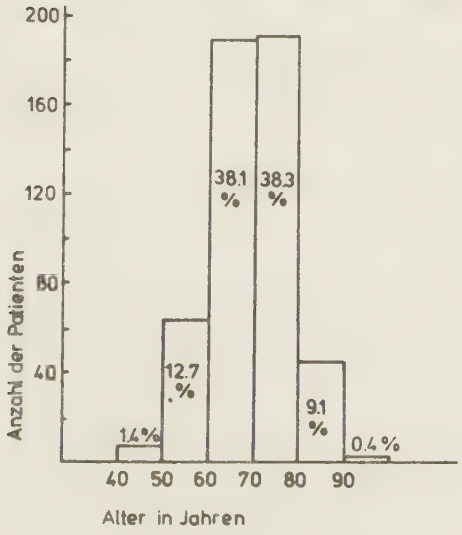
Differenzierungsgrad	Anzahl d. Pat.	%
I hochdifferenziert	62	12.5
II mitteldifferenziert	140	28.2
III niederdifferenziert	267	53.8
IV anaplastisch	27	5.5

2. Altersverteilung

Die Altersverteilung der Kranken wird in der Abb.1 und in der Tab.2 gezeigt. Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der zytologischen Diagnosestellung 42, der älteste 94 Jahre alt. Das durchschnittliche Alter der 496 Patienten betrug zum Zeitpunkt der zytologischen Diagnosestellung 68,5 Jahre.

Abb.1:

Altersverteilung bei 496 Kranken mit zytologisch diagnostiziertem Prostatakarzinom



Tab. 2: Altersverteilung und zytologischer Differenzierungsgrad

Diff.-grad	Alter in Jahren 40-50	50-60	60-70	70-80	80-90	90-
I	2	5	24	21	10	-
II	2	21	48	59	9	1
III	1	34	105	104	22	1
IV	2	3	11	6	5	-
Anzahl der Patieten	7	63	188	190	46	2

Alter in Jahren: jeweils "bis unter", z.B.bis unter 50

Rund 76% der Kranken liegen in den Altersgruppen zwischen 60 und 80 Jahren, 14% sind jünger als 60 und 10% sind älter als 80 Jahre.

3. Krankheitsverlauf, Sterbetafeln und Überlebensraten

Von insgesamt 496 Fällen ließ sich das Schicksal von 488 Kranken verfolgen. 200 Kranke waren verstorben, 288 lebten am Stichtag, dem 31.8.1975, noch. (s.Tab.3)

Tab. 3:

Zytologische Differenzierungsgrade und Krankheitsverlauf bei 496 Patienten mit hormonbehandeltem Prostatakarzinom

Differenzierungs-grad	Anzahl der Kranken	Verlauf unbekannt	verstorben	leben
Grad I hochdifferenziert	62	1	17 (27,4%)	44
Grad II mitteldifferenziert	140	3	40 (28,5%)	97
Grad III niederdifferenziert	267	4	126 (47,2%)	137
Grad IV anaplastisch	27	-	17 (62,9%)	10
total	496	8	200	288

Beobachtungszeitraum : 1. März 1970 bis 31. August 1975

Während am Ende des Beobachtungszeitraumes von den hochdifferenzierten Karzinomen 27,4% der Kranken verstorben waren, beträgt dieser Anteil bei den mitteldifferenzierten 28,5%, bei den niederdifferenzierten und anaplastischen Karzinomen 47,2% bzw. 62,9%. Diese Prozentwerte erlauben noch keine Aussage über die prognostische Bedeutung der

Differenzierungsgrade, da die Beobachtungszeiten bei den einzelnen Patienten unterschiedlich lang sind.
Berechnet man die Zeiträume, die zwischen zytologischer Diagnosestellung und dem Tode lagen, ergeben sich bei den vier verschiedenen Differenzierungsgraden folgende durchschnittliche Überlebenszeiten:

Tab. 4:

Durchschnittliche Überlebenszeit nach zytologischer Diagnosestellung beim Prostatakarzinom in Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad

Grad I	:	19,2 Monate
Grad II	:	16,5 Monate
Grad III	:	16,0 Monate
Grad IV	:	12,1 Monate

Die 17 verstorbenen Patienten mit einem anaplastischen Karzinom hatten mit 12,1 Monaten im Durchschnitt eine um 7 Monate kürzere Überlebenszeit als die 17 Verstorbenen mit hochdifferenzierten Karzinomen. Bei den 40 Patienten mit einem mitteldifferenzierten Karzinom war die durchschnittliche Überlebenszeit von 16,5 Monaten etwa gleich groß wie bei den 126 Verstorbenen mit einem niederdifferenzierten Karzinom.

Zu der Berechnung der Überlebensraten nach der Methode von CUTLER und EDERER (1958) konnten die Überlebenszeiten von 488 Patienten herangezogen werden. Lediglich bei 8 Fällen ließ sich das Schicksal nicht mehr klären. Da auch der Zeitpunkt nicht feststellbar war, an dem diese Patienten mit unbekanntem Status ausschieden, ("lost to follow up during interval", CUTLER und EDERER, (1958) wurden sie in die Auswertung nicht mit einbezogen. In der Tabelle 5 wird die vom Rechner erstellte Sterbetafel der 488 Patienten wiedergegeben. Die Zahl der Zeitpunkte beträgt 10 und ein Intervall (Zeitraum zwischen zwei Zeitpunkten) umfaßt den Zeitraum von 6 Monaten. Die in der Kolumne "Kumulierte Überlebenswahrscheinlichkeit" erscheinende Zahlen ergeben die Überlebensraten der zu diesem Zeitpunkt insgesamt berechneten Zeitintervalle. So errechnete sich z.B. für den Zeitpunkt 6 eine 3-Jahresüberlebensrate von 58,5% bei einer effektiven Fallzahl von 408,6 und für den Zeitpunkt 10 eine 5-Jahresüberlebensrate von 46,8% bei einer effektiven Fallzahl von 192. Unter Berücksichtigung der doppelten Standardabweichung liegt die 5-Jahresüberlebensrate in dem Bereich zwischen 39,6% und 54,0% und die 3-Jahresüberlebensrate zwischen 53,6% und 63,4%.

Die graphische Darstellung der sich aus dem kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten der Sterbetafel ergebenden Überlebenskurve aller 488 Patienten wird in der Abb. 2 gezeigt.

Tab.5: Sterbetafel nach CUTLER-EDERER

(488 Patienten mit Prostatakarzinom)

Häufigkeit in der Reihenfolge:

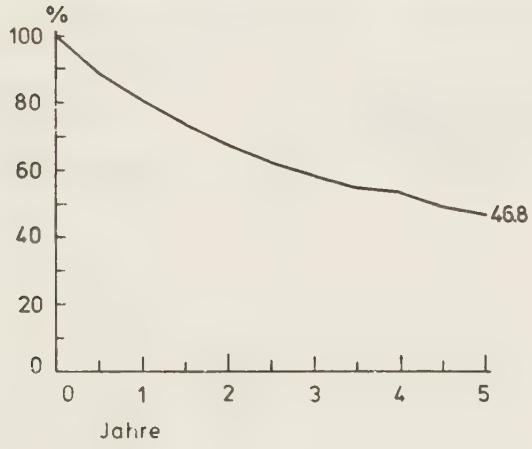
GESTORBEN, LEBT, SONSTIGES

ZEIT	GESTORBEN	LEBT	SONSTIGES	
1	54	0	0	
2	38	15	0	
3	31	42	0	
4	26	30	0	
5	18	20	0	
6	13	14	0	
7	12	33	0	
8	1	57	0	
9	6	35	0	
10	1	42	0	
SUMME	200	288	0	488

STERBETAFEL

ZEIT	GE-STORBEN	FÄLLE U.RISIKO	STERBE-RATEN	KUMUL. ÜB.WAHR.	STAND-ABW.	EFFEKT. FALLZ.
1	54	488,0	0,111	0,889	0,0142	488,0
2	38	426,5	0,089	0,810	0,0178	484,0
3	31	360,0	0,086	0,740	0,0202	480,1
4	26	293,0	0,089	0,675	0,0222	447,2
5	18	242,0	0,074	0,624	0,0235	426,4
6	13	207,0	0,063	0,585	0,0244	408,6
7	12	170,5	0,070	0,544	0,0254	384,7
8	1	113,5	0,009	0,539	0,0256	378,6
9	6	66,5	0,090	0,491	0,0300	277,0
10	1	22,0	0,045	0,468	0,0360	192,0

Abb.2: 5-Jahres-Überlebensrate bei 488 Kranken mit zytologisch diagnostiziertem Prostatakarzinom



In den folgenden vier Tabellen werden die vom Computer erstellten Sterbetafeln der Patienten mit den vier verschiedenen Karzinomdifferenzierungsgraden wiedergegeben, Tab.6 zeigt die Sterbetafel der 61 Patienten mit hochdifferenziertem Prostatakarzinom, Tab.7 die der 137 Kranken mit mitteldifferenzierten, Tab.8 die der 263 Kranken mit niederdifferenzierten und die Tab.9 schließlich diejenigen der 27 Patienten mit anaplastischen Karzinomen.

Tab.6: Sterbetafel nach CUTLER-EDERER

Grad I (hochdifferenzierte Prostatakarzinome)

Zahl der Zeitpunkte
10

Häufigkeit in der Reihenfolge:
GESTORBEN, LEBT, SONSTIGES

ZEIT	GESTORBEN	LEBT	SONSTIGES	
1	3	0	0	
2	5	1	0	
3	3	6	0	
4	0	4	0	
5	1	7	0	
6	2	2	0	
7	1	4	0	
8	0	8	0	
9	2	3	0	
10	0	9	0	
SUMME	17	44	0	61

STERBETAFEL

ZEIT	GE-STORBEN	FÄLLE U.RISIKO	STERBE-RATEN	KUMUL. ÜB.WAHR.	STAND. ABW.	EFFEKT. FALLZ.
1	3	61,0	0,049	0,951	0,0277	61,0
2	5	57,5	0,087	0,868	0,0434	60,7
3	3	49,0	0,061	0,815	0,0505	59,2
4	0	41,0	0,000	0,815	0,0505	59,2
5	1	35,5	0,028	0,792	0,0540	56,4
6	2	30,0	0,067	0,739	0,0620	50,2
7	1	25,0	0,040	0,710	0,0662	47,0
8	0	18,0	0,000	0,710	0,0662	47,0
9	2	12,5	0,160	0,596	0,0922	28,3
10	0	4,5	0,000	0,596	0,0922	28,3

Tab.7: Sterbetafel nach CUTLER-EDERER
Grad II (mitteldifferenzierte Prostatakarzinome)

Häufigkeiten in der Reihenfolge:

GESTORBEN, LEBT, SONSTIGES

ZEIT	GESTORBEN	LEBT	SONSTIGES	
1	11	0	0	
2	6	4	0	
3	6	10	0	
4	6	14	0	
5	4	2	0	
6	3	5	0	
7	3	6	0	
8	1	27	0	
9	0	13	0	
10	0	16.	0	
SUMME	40	97	0	137

STERBETAFEL

ZEIT	GE-STORBEN	FÄLLE U.RISIKO	STERBE-RATEN	KUMUL. ÜB.WAHR.	STAND. ABW.	EFFEKT. FALLZ.
1	11	137,0	0,080	0,920	0,0232	137,0
2	6	124,0	0,048	0,875	0,0283	136,1
3	6	111,0	0,054	0,828	0,0327	133,1
4	6	93,0	0,065	0,774	0,0372	126,4
5	4	79,0	0,051	0,735	0,0401	120,9
6	3	71,5	0,042	0,704	0,0422	116,8
7	3	63,0	0,048	0,671	0,0444	111,9
8	1	43,5	0,023	0,655	0,0460	106,7
9	0	22,5	0,000	0,655	0,0460	106,7
10	0	8,0	0,000	0,655	0,0460	106.7

Tab.8: Sterbetafel nach CUTLER-EDERER
Grad III (niederdifferenzierte Prostatakarzinome)

Häufigkeiten in der Reihenfolge:

GESTORBEN, LEBT, SONSTIGES

ZEIT	GESTORBEN	LEBT	SONSTIGES	
1	33	0	0	
2	25	10	0	
3	19	24	0	
4	17	11	0	
5	12	11	0	
6	7	6	0	
7	8	22	0	
8	0	19	0	
9	4	17	0	
10	1	17	0	
SUMME	126	137	0	263

STERBETAFEL

ZEIT	GE-STORBEN	FÄLLE U.RISIKO	STERBE-RATEN	KUMUL. ÜB.WAHR.	STAND. ABW.	EFFEKT. FALLZ.
1	33	263,0	0,125	0,875	0,0204	263,0
2	25	225,0	0,111	0,777	0,0258	260,1
3	19	183,0	0,104	0,697	0,0290	251,1
4	17	146,5	0,116	0,616	0,0316	237,2
5	12	118,5	0,101	0,553	0,0331	225,3
6	7	98,0	0,071	0,514	0,0340	216,6
7	8	77,0	0,104	0,461	0,0353	199,5
8	0	48,5	0,000	0,461	0,0353	199,5
9	4	30,5	0,131	0,400	0,0416	138,6
10	1	9,5	0,105	0,358	0,0545	77,3

Tab.9: Sterbetafel nach CUTLER-EDERER
Grad IV (anaplastische Prostatakarzinome)

Häufigkeiten in der Reihenfolge:

GESTORBEN, LEBT, SONSTIGES

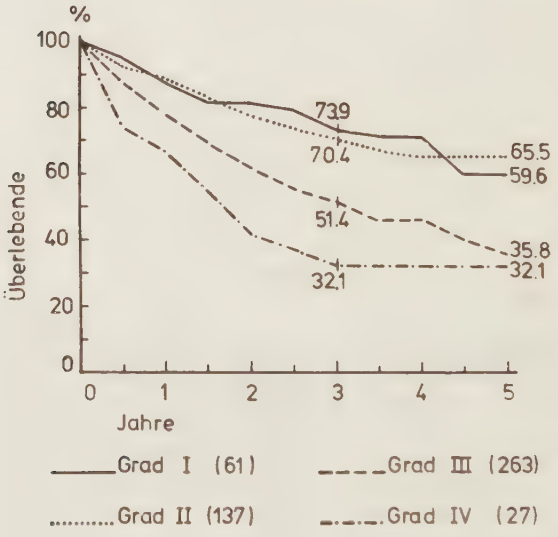
ZEIT	GESTORBEN	LEBT	SONSTIGES	
1	7	0	0	
2	2	0	0	
3	3	2	0	
4	3	1	0	
5	1	0	0	
6	1	1	0	
7	0	1	0	
8	0	3	0	
9	0	2	0	
10	0	0	0	
SUMME	17	10	0	27

STERBETAFEL

ZEIT	GE-STORBEN	FÄLLE U.RISIKO	STERBE-RATEN	KUMUL. ÜB.WAHR.	STAND. ABW.	EFFEKT. FALLZ.
1	7	27,0	0,259	0,741	0,0843	27,0
2	2	20,0	0,100	0,667	0,0907	27,0
3	3	17,0	0,176	0,549	0,0969	26,4
4	3	12,5	0,240	0,417	0,0991	24,8
5	1	9,0	0,111	0,371	0,0983	24,1
6	1	7,5	0,133	0,321	0,0969	23,3
7	0	5,5	0,000	0,321	0,0969	23,3
8	0	3,5	0,000	0,321	0,0969	23,3
9	0	1,0	0,000	0,321	0,0969	23,3
10	0	0,0	0,000	0,321	0,0000	0,0

Eine vergleichende Darstellung der Überlebenskurven, die sich aus den kumulierten Überlebenswahrscheinlichkeiten der einzelnen Differenzierungsgrade ergibt, zeigt die Abb.3.

Abb.3: 5-Jahres-Überlebensrate in Abhängigkeit vom zytologischen Differenzierungsgrad bei 488 Kranken mit Prostatakarzinom



Zahlen in Klammern: Anzahl der Patienten des jeweiligen Differenzierungsgrades

Die Überlebenskurven der hoch- und mitteldifferenzierten Karzinomträger (Grad I und Grad II) überschneiden sich mehrmals in ihrem Verlauf und unterscheiden sich auch nicht wesentlich in ihren Werten. Die 5-Jahresüberlebensrate liegt beim Grad I sogar um 6% niedriger als beim Grad II. Dagegen verläuft die Kurve der niederdifferenzierten Karzinome (Grad III) deutlich getrennt von derjenigen der mitteldifferenzierten Karzinome (Grad II). Auch die Überlebenskurve der anaplastischen Karzinomträger (Grad IV) verläuft zu allen Zeitpunkten unterhalb der Kurve der niederdifferenzierten Karzinome. So ergeben sich z.B. zum Zeitpunkt 6 (nach 3 Jahren) zwischen dem Differenzierungsgrad II und dem Grad III signifikant unterschiedliche Überlebensraten. ($0{,}01 \geq P > 0{,}001$)

In der Tab. 10 werden die 3-Jahresüberlebensraten unserer Karzinomkranken, die auf Grund der zu diesem Zeitpunkt noch relativ hohen Fallzahlen am aussagekräftigsten erscheinen, den Ergebnissen von ESPOSTI (1971) gegenübergestellt. Beim Differenzierungsgrad I und II sind die Prozentwerte sehr ähnlich. Bei Grad III und IV ist der Vergleich etwas schwierig, da ESPOSTI die Prostatakarzinome in nur 3 verschiedene Differenzierungsgrade einteilt.

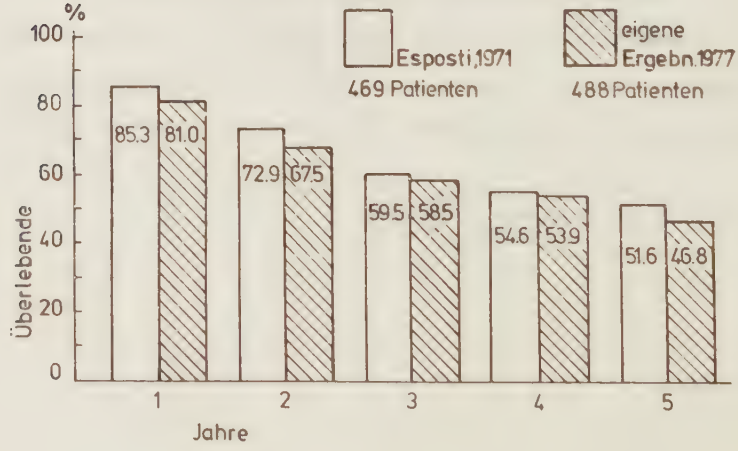
Tab.10: 3 - Jahresüberlebensrate hormonbehandelter Prostatakarzinomkranker in Abhängigkeit vom zytologischen Differenzierungsgrad

	Faul et al. 1977 (488 Patienten)	Esposti 1971 (469 Patienten)
Grad I	73,9 %	73,3 %
Grad II	70,4 %	61,1 %
Grad III	51,4 %	28,8 %
Grad IV	32,1 %	
total	58,8 %	59,5 %

Die Überlebensraten des hier untersuchten Patientengutes (insgesamt 488 Patienten) nach 1,2,3,4 und 5 Jahren lassen sich gut denen von ESPOSTI (1971) vergleichen. (Abb.4) Dabei ergeben sich nahezu identische Prozentwerte.

Abb.4:

Überlebensraten bei Kranken mit hormonbehandeltem und zytologisch diagnostiziertem Prostatakarzinom



4. Todesursachen der verstorbenen Karzinompatienten

In 185 Fällen (92,5% der im Beobachtungszeitraum verstorbenen Patienten) wurde die Todesursache soweit wie möglich geklärt. Das durchschnittliche Exitusalter betrug 71,7 Jahre.

In den 4 Tabellen 11, 12, 13 und 14 wird eine Übersicht der ermittelten Todesursachen bei den bisher Verstorbenen der einzelnen Differenzierungsgrade gezeigt.

111 Patienten starben am Prostatakarzinom oder dessen unmittelbaren Folgen.(60% der ermittelten Fälle) Bei 53 Patienten (28,6%) wurde das Prostatakarzinom nicht als unmittelbare Todesursache angesehen. Ein Zweittumor lag bei 21 Verstorbenen (11,4% der ermittelten Fälle, 9 mal durch Sektion bestätigt) vor, wobei die Entscheidung welcher Tumor letzten Endes den Tod verursachte, offen bleiben mußte.

Stellt man die verschiedenen Todesursachen aus den 4 Tabellen 11, 12, 13 und 14 in einer Übersicht zusammen, ergibt sich folgendes Bild. (Tab.15)

Tab.11: Todesursachen der Patienten mit hochdifferenziertem Prostatakarzinom (Grad I)

Todesursachen	Anzahl der Patienten	
Karzinombedingt:		
Metastasen, Tumorkachexie	3	
Urämie	1	
Sepsis (postoperativ)	1	total: 5
andere:		
Herzversagen bei Herz- und Koronarinsuffizienz	4	
Herzversagen bei Lungenödem, Pneumonie u.Pyelonephritis	1 (Sektion)	
Herzversagen bei Kachexie	1	
Herzversagen bei Pemphigus	1	
Herzversagen bei Erythrodermie	1	
Herz- Kreislaufversagen, Harninfekt	1	total: 9
Zweittumor:		
Toxisches Herz-Kreislaufversagen bei Tumor im Colon desc., Lebermetastasen	1	total: 1

Tab. 12: Todesursachen bei Patienten mit mitteldifferenziertem Prostatakarzinom (Grad II)

Todesursachen	Anzahl der Patienten	
Karzinombedingt:		
Metastasen, Tumorkachexie und Tumoranämie	16	
Urämie	3	
Toxisches Herz-Kreislaufversagen, Metastasen, Urämie	1	total: 20
andere:		
Herzinfarkt	1	
Apoplexie	3	
Lungenembolie	1	
Herzversagen bei Herzinsuffizienz	4	
Pneumonie	2	
Mesenterialvenenthrombose	1	total: 12
Zweittumor:		
Tumorkachexie bei Magenkarzinom	1	
Tumorkachexie bei Blasenkarzinom	1	
Metastasen von Bronchial- und Prostatakarzinom	1 (Sekt.)	
Urämie (Nieren-bzw.Nebennierentumor)	2 (1 Sekt.)	total: 5

Tab. 13: Todesursachen der Patienten mit niederdifferenziertem Prostatakarzinom (Grad III)

Todesursachen	Anzahl der Patienten		
Karzinombedingt:			
Metastasen, Tumorkachexie und Tumoranämie, Tumortoxikose	64	(2Sekt.)	
Urämie	3		
Pneumonie (postoperativ)	1		
Verbluten aus der Blase	1		
Herzversagen bei Cysto-Pyelitis	1		total: 70
andere:			
Herzinfarkt	5		
Apoplexie	6		
Lungenembolie	6		
Herzversagen bei Herzinsuffizienz	5		
Durchblutungsstörungen, Herzversagen	1		
Cardiosclerose	1		
Asthma bronchiale	1		
Bronchopneumonie bei Leberzirrhose	1	(Sekt.)	
Rote Leberdystrophie, Urämie	1		
Kachexie, Z.n.Blasenoperation	1		
Ertrinken	1		
Bullöses Pemphigoid	1		
Hypostatische Pneumonie	1		total: 31

Fortsetzung der Tabelle 13:

Zweittumor:		
Tumorkachexie bei Plattenepithel-Karzinom	1	(Sektion)
Tumorkachexie bei Blasenkarzinom	1	
Tumorkachexie bei Pankreaskopfkarzinom	1	(Sektion)
Tumorkachexie bei Bronchialkarzinom	1	
Tumorkachexie bei Rectumkarzinom	1	
Herzkreislaufversagen bei Bronchial-karzinom	1	(Sektion)
Blasenkarzinom	2	(1Sektion)
Verd.a.Bronchialkarzinom, Oesophagusstenose	1	(Sektion)
Kleinzelliges Karzinom der Wirbelsäule	1	
Pneumonie bei Leberkarzinom	1	(Sektion)
Sepsis, Magenkarzinom	1	(Sektion)
Marasmus bei Kieferhöhlentumor	1	
Karzinose, Mandibulatumor	1	
Verd.a. Rectumkarzinom	1	total:15

Tab. 14: Todesursachen der Patienten mit anaplastischem Prostatakarzinom

Todesursachen	Anzahl der Patienten	
Karzinombedingt:		
Metastasen, Tumorkachexie und Tumoranämie	11	
Urämie und Tumoranämie	1	
Urämie	2	
Bronchopneumonie bei Metastasen	1	(Sektion)
Metastasen, chron.Pyelonephritis, Pneumonie	1	total: 16
andere:		
Ileus bei Arterienverschlüssen	1	(Sektion)
		total: 1

Tab. 15:

Zytologische Differenzierungsgrade und Todesursachen bei 185 Patienten mit Prostatakarzinom

Differenz.-grad	Anzahl d. verstorb. Pat.	am PK verstorben		andere Todesursachen	
		n	%	n	%
I	15	5	33,3	10	66,7
II	37	20	54,1	17	45,9
III	116	70	60,4	46	39,6
IV	17	16	94,1	1	5,9
total	185	111	60,0	74	40,0

(PK = Prostatakarzinom)

(Die Todesfälle mit Zweitkarzinom wurden dabei zu der Spalte "andere Todesursachen" gezählt)

Während bei den bisher Verstorbenen mit hochdifferenzierten Karzinomen ein Drittel der Todesursachen als karzinombedingt anzusehen sind, steigt dieser Anteil bei den mitteldifferenzierten auf 54,1%. Bei den niederdifferenzierten Karzinomen ergibt sich ein Anteil von 60,4% und beim anaplastischen Differenzierungsgrad ein solcher von 94,1%.

E Diskussion

Die Aufteilung der zytologisch verschieden differenzierten Karzinome zeigt deutlich, daß die Anzahl der mittel- und niederdifferenzierten sowie der anaplastischen Karzinome mit 28,2%, 53,8% und 5,5% gegenüber den hochdifferenzierten Karzinome mit 12,5%, überwiegt. Diese Häufigkeitsverteilung ist auf Grund der unterschiedlichen Klassifizierungsprinzipien nur schwer mit denen anderer Untersucher vergleichbar. ESPOSTI (1971) fand bei insgesamt 469 Patienten 27,9% hochdifferenzierte, 56,6% mitteldifferenzierte und 15,5% niederdifferenzierte Prostatakarzinome.

Das hier untersuchte Krankengut entspricht in seiner Altersverteilung weitgehend den Ergebnissen anderer Untersucher, die zeigten, daß sich die Mehrzahl der Prostatakarzinompatienten (70-80%) im Alter zwischen 60 und 80 Jahren befindet. (BREITWIESER et al., 1970; CORRIERE et al., 1970; DHOM et al., 1974; ESPOSTI, 1971; FOOT et al.,1950; FLOCKS, 1965; LÜCHTRATH, 1972; MÖBIUS et al., 1961) Während in dieser Altersstufe 76,4% der Patienten des eigenen Untersuchungsgutes zu finden sind, beträgt der Anteil der über 80jährigen 9,5% und derjenigen der 50 bis 60jährigen 12,7%. Bei den oben genannten Autoren schwankt der Anteil dieser Altersstufen in dem Bereich zwischen etwa 9% und 18% .

Vor dem 50. Lebensjahr ist das Prostatakarzinom nur selten

zu finden. Es ist aber bemerkenswert, daß bei den betreffenden 7 Patienten (1,4% unseres Krankengutes) welche jünger als 50 Jahre waren, Karzinome aller Differenzierungsgrade (davon 2 anaplastische) diagnostiziert wurden.
Eine Korrelation zwischen der Häufigkeit der verschiedenen Karzinomdifferenzierungsgrade und dem Lebensalter der Patienten ist in unserem Krankengut nicht zu erkennen. Auch ESPOSTI (1971) konnte keine signifikante Relation zwischen Alter und zytologischem Differenzierungsgrad feststellen. Eine größere Häufigkeit von zytologisch hoch- und mitteldifferenzierten Karzinomen um das 70.Lebensjahr gegenüber den unregelmäßig verteilten undifferenzierten Karzinomen fanden FREUDENBERG et al. (1976) bei insgesamt 50 untersuchten Patienten.
Das durchschnittliche Alter aller Kranken zum Zeitpunkt der zytologischen Diagnosestellung beträgt 68,5 Jahre und differiert zwischen dem Durchschnittsalter beim Differenzierungsgrad I mit 69,4 Jahren als höchsten Wert und dem niedersten beim Differenzierungsgrad IV mit 68,o Jahren,nur um 1,4 Jahre.
In unserem Untersuchungsgut errechnet sich mit der Sterbetafelmethode ein 3-Jahres-Überlebensrate von 58,8% und dieser Anteil ist nach Jahren mit 46,8% nicht mehr wesentlich niedriger. Das könnte ein Hinweis darauf sein, daß sich die Prognose des Prostatakarzinoms nach Ablauf von etwa 3 Jahren bessert.

Auch andere Autoren berichten über eine kritische 3-Jahresüberlebensgrenze, nach der die Prognose günstiger zu werden scheint. (CORRIERE et al., 1970; FRANKS et al., 1958; KLOSTERHALFEN et al., 1973) Allerdings muß berücksichtigt werden, daß bei der hier ermittelten 5-Jahresüberlebensrate die Standardabweichung 3,6% und die effektive Fallzahl nur mehr 192 beträgt, gegenüber einer Fallzahl von 408,6 nach 3 Jahren mit einer Standardabweichung von 2,4%.
Es sei hier nochmals darauf hingewiesen, daß die Prozentangaben der Überlebensraten, die mit der Technik der Sterbetafel nach CUTLER und EDERER (1958) errechnet wurden, nicht in absolute Werte umgerechnet werden können, ausgehend von der Gesamtzahl der Fälle.
Stellt man aber unsere Überlebensraten vergleichbaren Statistiken gegenüber, in denen wesentlich längere Beobachtungszeiten zu Grunde liegen, ergibt sich teilweise eine erstaunliche Übereinstimmung. Wie in der Abb. 4 gezeigt wurde, sind die Prozentwerte nach 1, 2, 3, 4 und 5 Jahren fast identisch mit den Ergebnissen von ESPOSTI (1971), der über 469 hormonbehandelte Fälle mit zytologisch diagnostiziertem Prostatakarzinom berichtet. Während bei ihm die 3-Jahresüberlebensrate 59,5% und die 5-Jahresüberlebensrate 51,6% beträgt, sind diese Prozentzahlen in unserem Krankengut mit 58,5% bzw.46,8% nur unwesentlich niedriger.

Nach der Statistik von NESBIT und BAUM (1950) lebten 36,3% (von insgesamt 587 Fällen) der Patienten, die orchiektomiert und mit Stilböstrol behandelt wurden länger als 5 Jahre, nach derjenigen von POOL und THOMPSON (1956) 29% von 1534 Fällen. Letztere wurden durch transurethrale Resektion und teilweise durch zusätzliche Verabreichung von Östrogenen behandelt. Bei CORRIERE et al. (1970) überlebten von 400 Patienten die verschieden behandelt wurden (Radikale Prostatektomie, Orchiektomie und/ oder Östrogene) 57,7% 3 Jahre und von 347 Patienten 37,3% 5 Jahre. Einige Autoren berichten allerdings auch von niedrigeren Überlebensraten bei mit Östrogenen behandelten Prostatakarzinomkranken. (BREITWIESER et al., 1970; FOOT et al., 1970) Ein Vergleich dieser Studien ist jedoch immer nur bedingt möglich, da unter anderem die vorgenommene Behandlung unterschiedlich war.

Um die Frage der prognostischen Bedeutung der hier untersuchten zytologischen Differenzierungsgrade beantworten zu können, ist der Vergleich der Überlebensraten, die innerhalb der einzelnen vier Gruppen ermittelt wurden, ein entscheidendes Kriterium.

Die Patienten mit hoch- und mitteldifferenzierten Karzinomen zeigen hinsichtlich ihrer Überlebensraten keinen wesentlichen Unterschied. Die Differenz wird jedoch sehr deutlich gegenüber den niederdifferenzierten und anaplastischen Karzinomen. Die Überlebenskurve des Differenzierungsgrades III verläuft deutlich getrennt von der

Kurve des Differenzierungsgrades II. Auch die Überlebensraten beim Grad IV sind zu jedem Zeitpunkt niedriger als beim Grad III. Allerdings müssen die Werte des Differenzierungsgrades IV wegen der geringen Fallzahl, die vor allem nach Ablauf von 3 Jahren bemerkbar wird und dann die Überlebensrate nicht mehr verändert, zurückhaltend beurteilt werden.

Am eindruckvollsten zeigen die 3-Jahres-Überlebensraten der Sterbetafeln bei noch hohen effektiven Fallzahlen, die mit zunehmender Entdifferenzierung der Karzinomgrade geringer werdende Überlebenshäufigkeit. Zu diesem Zeitpunkt errechnet sich bei den hochdifferenzierten Karzinomen eine Überlebensrate von 73,9% und bei den mitteldifferenzierten Karzinomen ein Wert von 70,4%, der dann bei den niederdifferenzierten und anaplastischen Karzinomen nur mehr 51,4% bzw. 32,1% beträgt. Die Überlebensraten sind dabei signifikant unterschiedlich zwischen dem Differenzierungsgrad II und dem Grad III.

Die statistische Auswertung der Überlebensraten bei ESPOSTI (1971) ergab nach 3 Jahren eine schwach signifikante Differenz zwischen Grad I (73,3%) und Grad II (61,1%), die Unterschiede der Überlebensraten zwischen Grad I und Grad III (28,8%) und ebenso zwischen Grad II und Grad III waren hoch signifikant. Nach 5 Jahren ergaben sich bei ihm ähnlich signifikante Unterschiede der Überlebensraten, die beim Grad I 67,9%, beim Grad II 54,7% und beim Grad III nur mehr 11% betragen.

Eine direkte Gegenüberstellung der hier ermittelten Überlebensraten innerhalb der einzelnen Differenzierungsgrade mit denen von ESPOSTI (1971) ist auf Grund der unterschiedlichen Aufteilung nur eingeschränkt möglich, es ergeben sich aber z.B. nach 3 Jahren (Tab.11) und auch zu anderen Zeitpunkten durchaus vergleichbare Ergebnisse. Während bei ihm die Überlebensraten des Differenzierungsgrades I nach 3 Jahren 73,3% und nach 5 Jahren 67,9% betragen, errechnen sich diese im vorliegenden Krankengut beim Grad I nach 3 Jahren 73,9% und nach 5 Jahren 59,6%. Beim Differenzierungsgrad II ergeben sich bei ESPOSTI (1971) nach 3 und 5 Jahren eine Überlebensrate von 61,1% und 54,7% gegenüber den hier vorliegenden Ergebnissen mit 70,4% und 65,5%.
Der 3-Jahresüberlebensrate von 28,8% und der 5-Jahresüberlebensrate von 11% beim Differenzierungsgrad III nach ESPOSTI sind die entsprechenden Zahlen der Differenzierungsgrade III mit 51,4% (nach 3 Jahren) und 34,0% (nach 5 Jahren) und des Differenzierungsgrades IV mit 32,1% (nach 3 und 5 Jahren) gegenüberzustellen.

Das für die Aufschlüsselung der Todesursachen zur Verfügung stehende Informationsmaterial (in der Mehrzahl die Leichenschauscheine der Gesundheitsämter) ist zu gering, um eine verbindliche Aussage über die Häufigkeit kardiovaskuläre Todesursachen machen zu können. Im Hinblick auf die in fast allen Fällen angewandte Hormontherapie wäre dies von Interesse. Wird die Definition des Herz-Kreislaufversagens von CORRIERE et al. (1970) herangezogen, welche darunter den Exitus an Herzinfarkt, Herzversagen, Apoplexie und Lungenembolie verstehen, sind etwa 21% der geklärten Todesursachen einem nicht karzinombedingten Herz-Kreislaufversagen zuzuschreiben. Bei Patienten mit hormonbehandeltem Prostatakarzinom ermittelte BREITWIESER et al. (1970) einen Anteil von 16,3%, KLOSTERHALFEN et al. (1973) 39,4% und KOLLWITZ et al. (1970) 39,4% von Patienten, die jeweils an Herz- Kreislauferkrankung gestorben sind. Das Statistische Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland (1968) verzeichnet bei Männern eine Gesamttodesrate von 39,8% an Herz- Kreislauferkrankungen.
Die relativ hohe Anzahl der Verstorbenen mit Zweitkarzinom (11,4% der ermittelten Todesursachen bzw. 4,3% des untersuchten Krankengutes) entspricht den bei Untersuchungen über Mehrfach-Malignome beschriebenen Zahlen. (HAGMANN, 1969; KELLER et al., 1977)
111 Patienten (60%) unseres Untersuchungsgutes starben im Beobachtungszeitraum am Prostatakarzinom und seinen direkten Folgen. In der Literatur wird der Anteil von

Karzinomtodesfällen zwischen 40 und 70% angegeben. (BREITWIESER et al., 1970; CORRIERE et al., 1970; KLOSTERHALFEN et al., 1973; VA-REPORT, 1967)
Der hier ermittelte Prozentsatz von Karzinomtodesfällen bei den bisher Verstorbenen ist damit den Ergebnissen anderer Autoren ähnlich.
Untersucht man nun die Häufigkeit der Karzinomtodesfälle in Abhängigkeit vom zytologischen Differenzierungsgrad, so ergeben sich erhebliche Unterschiede zwischen den einzelnen Gruppen. Der Anteil ist bei den hochdifferenzierten Karzinomen mit 33% am niedrigsten und steigt mit zunehmendem Malignitätsgrad auf 54,1% und 60,4% bei den mittel- und niederdifferenzierten Karzinomen. Bei den Patienten mit einem anaplastischen Karzinom starben 94,1% durch das Prostatakarzinom oder seine unmittelbaren Folgen.
Diese Ergebnisse sprechen für die unterschiedliche biologische Aktivität der verschiedenen Differenzierungsgrade. Kranke mit einem niederdifferenzierten und anaplastischen Prostatakarzinom sterben häufiger und auch früher am Karzinom, als dies bei den hochdifferenzierten Karzinomen der Fall ist.
Die Vermutung, daß der zytologische Differenzierungsgrad die biologische Aktivität des Prostatakarzinoms mitbestimmt, lag bereits auf Grund autoradiographischer Untersuchungen an menschlichen Prostatagewebe nahe, (FAUL et al., 1972) und scheint jetzt durch die klinischen Untersuchungen bestätigt werden zu können.

Die angeführten statistischen Daten erlauben natürlich keine Rückschlüsse im Einzelfall. Bei der Stellung der Prognose und der Wahl der Therapie kann der zytologische Differenzierungsgrad neben dem klinischen Stadium jedoch eine entscheidende Hilfe sein.

Die niederen Überlebensraten beim Grad III und IV, letzteres konnte ESPOSTI (1971) bei Patienten mit niederdifferenziertem Karzinom noch viel deutlicher zeigen, lassen die Effektivität der angewandten antiandrogenen Behandlung bei diesen Patientengruppen zweifelhaft erscheinen.

F Zusammenfassung

Von März 1970 bis Dezember 1974 wurden an der Urologischen Klinik der Universität München 496 Prostatakarzinome zytologisch diagnostiziert und in vier verschiedene Differenzierungsgrade eingeteilt. Die Verteilung war wie folgt: Grad I (hochdifferenziert) 62 Fälle, Grad II (mitteldifferenziert) 140 Fälle, Grad III (niederdifferenziert) 267 Fälle und Grad IV (anaplastisches Karzinom) 27 Fälle. 488 Patientenschicksale konnten geklärt und in die weiteren Untersuchungen einbezogen werden. Bis zum 31.8.1975 waren 200 Patienten verstorben, 288 lebten am Ende des Beobachtungszeitraumes.

Die Überlebensraten wurden nach der von CUTLER und EDERER (1958) angegebenen Methode berechnet. Es ergab sich eine 3-Jahres-Überlebensrate von 58,5% und eine 5-Jahres-Überlebensrate von 46,8% innerhalb des gesamten Untersuchungsgutes. Die 3-Jahres-Überlebensraten bei den einzelnen Differenzierungsgraden betrugen beim Grad I 73,9%, beim Grad II 70,4%, beim Grad III 51,4% und beim Grad IV 32,1%. Von den bisher 200 Verstorbenen konnten 185 Todesursachen ermittelt werden. Bei 111 Patienten wurde das Prostatakarzinom als unmittelbare Todesursache angesehen. Der Anteil der Karzinomtodesfälle war bei den einzelnen Differenzierungsgraden sehr unterschiedlich und mit 33,3% beim Grad I am niedrigsten, stieg dann mit zunehmender Entdifferenzierung auf 54,1% beim Grad II, 60,4% beim Grad III und 94,1% beim Grad IV an.

Die vorliegenden Ergebnisse lassen darauf schließen, daß der zytologische Differenzierungsgrad eine wertvolle Aussage über die biologische Aktivität des Prostatakarzinoms zuläßt und hinsichtlich der Prognose eine entscheidende Bedeutung besitzt.

G Literaturverzeichnis

Albertini, v.,A.: Histologische Geschwulstdiagnostik
Thieme, Stuttgart (1955)

Andersson, L., Jönsson, G., Brunk, U.: Puncture biopsy of the prostate in the diagnosis of prostatic cancer
Scand.J.Urol. Nephrol. 1, 227 (1967)

Bachmann, F.K.: Cytodiagnostische Untersuchungen der Prostata mit transrektaler Aspirationspunktion
Schweiz.Med. Wschr. 96, 1225 (1966)

Bandtlow, K.: Ergebnisse und Treffsicherheit der transrektalen Saugbiopsie nach Franzén
Zschr. f. Urol. 5, 384 (1972)

Bergmann, M., Hubmer, G.: Erfahrungen mit der perinealen Prostata-Probepunktion
Deutsch.Med. J. 16, 205 (1965)

Boyer, W.F.: Carcinoma of the prostate; a cytological study J. Urol. 63, 334 (1950)

Breitwieser, P., Ruile, K., Wildberger, J.: Zur Prognose des Prostata-Karzinoms. Behandlungsvergleiche Urol. int. 25, 269 (1970)

Broders, A.C.: The grading of carcinoma Minnesota, Med. 8, 726 (1925)

Burchardt, P., Altenähr, E., Kastendieck, A.: Cytologische und histologische Diagnose beim Prostatakarzinom Urologe 12, 256 (1973)

Colby, F.H.: Carcinoma of prostate: results of total prostatectomy J.Urolog.(Baltimore) 69, 797 (1953)

Corriere, J.N., Cornog, J.L., Murphy, J.J.: Prognosis in patients with carcinoma of the prostate Cancer 25, 911 (1970)

Cutler, S.J., Ederer, F.: Maximum Utilization of the Life Table Method in Analyzing Survival J. Chron. Dis. 8, 699 (1958)

Dhom, G., Kopetzky, C.D.: Ein Jahr Prostata-Carcinom-Register Urologe A 13, 96 (1974)

Droese, M., Soost, H.J., Voeth, C.: Zytodiagnostik des Prostatakarzinoms nach transrektaler Saugbiopsie Urologe A 15, 13 (1976)

Ekman, H., Hedberg, K., Persson, P.S.: Cytological versus histological examination of needle biopsy specimens in the diagnosis of prostatic cancer Brit. J. Urol. 39, 544 (1967)

Esposti, P.-L.: Cytologic diagnosis of prostatic tumors with the aid of transrectal aspiration biopsy. A critical review of 1110 cases and a report of morphologic' and cytochemical studies Act. Cyt. 10, 182 (1966)

Esposti, P.-L.: Punktionscytologisk malignitets-gradedering vid prostata-cancer Nord. Med. 78, 1308 (1967)

Esposti, P.-L.: Cytological Malignancy Grading of Prostatic Carcinoma by Transrectal Aspiration Biopsy A Five-year Follow-up Study of 469 Hormonal-treated Patients Scand. J. Urol. and Neph. 5, 199 (1971)

Evans, N., Barnes, R.W., Brown, A.F.: Carcinoma of the prostate. Correlation between the histological observations and the clinical course Arch. Path. 34, 473 (1942)

Faul, P., Klosterhalfen, H., Schmiedt E.: Erfahrungen mit der Feinnadelbiopsie (Saug- bzw.Aspirationsbiopsie nach Franzén) der Prostata Der Urologe 10, 120 (1971) -a-

Faul, P., Schmiedt E.: Diagnostische Möglichkeiten zytologischer Untersuchungen an der Prostata Helv.chir.Acta 38, 527 (1971) -b-

Faul, P., Rabes, H.: Thymidin- ^{3}H-Autoradiographie an cytologischen Prostata-Punktaten des Menschen
Der Urologe 11, 295 (1972)

Faul, P., Praetorius, M.: Die cytologische Diagnose des Prostatacarcinoms und seine verschiedenen Malignitätsgrade
Urologe 12, 259 (1973)

Faul, P.: Bedeutung der Prostatazytologie und ihre diagnostischen Möglichkeiten
Münch.Med.Wschr. 116, 15 (1974)

Faul, P.: Das Prostatakarzinom: Klinik und Therapie
Ärztl.Prax. 27, 1709 (1975)

Ferguson, R.S.: Prostatic neoplasma. Their diagnosis by needle puncture and aspiration
Amer. J. Surg. N.S. 9, 507 (1930)

Ferguson, R.S.: Diagnosis and treatment of early carsinoma of the prostate J.Urol. (Baltimore) 37, 774 (1937)

Ferguson, J.D., Franks, L.M.: The response of prostatic carcinoma to oestrogen treatment Brit.J.Surg. 40, 2 (1953)

Flocks, R.H.: Combination therapy for localized prostatic cancer J.Urol. (Baltimore) 89, 889 (1963)

Flocks, R.H.: Clinical cancer of the prostate J.A.M.A. 7, 89 (1965)

Foot, N.C., Humphreys, G.A., Coats, E.C.: Carcinoma of the prostate. A review of 162 cases with a pathological classification New.York J.Med. 50, 84 (1950)

Frank, J.N.: A cytologic evaluation of the prostatic smear in carcinoma of the prostate J.Urol. 73, 128 (1955)

Franks, L.M., Ferguson, J.D., Murnaghan, G.F.: Assessment of factors influencing survival in prostatic cancer: The absence of reliable prognostic features
Brit. J. Cancer 12, 321 (1958)

Franzén, S., Giertz, G., Zajicek, J.: Cytological diagnosis of prostatic tumors by transrectal aspiration biopsy: a preliminary report
Brit. J.Urol. 32, 193 (1960)

Freudenberg, N., Korth, K., Otto, L., Sprenger, E.: Die Aussagekraft des rektalen Palpationsbefundes bei der Früherkennung des Prostatakarzinoms
Urologe A 15, 73 (1976)

Gaynor, E.P.: Zur Frage des Prostatakrebses
Virchow. Arch. Path. Anat. 301, 602 (1938)

Gleason, D.F.: Classification of prostatic carcinomas
Cancer Chemother.Rep. 50, 125 (1966)

Grösswang, F., Kremer, H.: Kritische Beurteilung der transrektalen Prostatasaugbiopsie. Österr. Zschr. f.Erforsch.u. Bekämpfung der Krebskrankh. 1-2, 33 (1973)

Hagmann, O.: Häufigkeit und Lokalisation klinisch unbekannter Tumoren im Autopsiegut. Schweiz. Med.Wschr. 99, 1213 (1969)

Kahler, J.E.: Carcinoma of the prostate gland: A pathologic study. J.Urol. 41, 557 (1939)

Kaufmann, J.J., Rosenthal, M., Goodwin, W.E.: Methods of diagnosis of carcinoma of the prostate. J.Urol. 72, 450 (1954)

Keller, H.P., Forster, B., Klaue, P.: Die Mehrfach-Malignome. Münch. Med.Wschr. 119, 1397 (1977)

Kirstaedter, H.-J., Kelâmi, A., Göbel, J., Elszel, B.: Die Franzén-Feinnadelbiopsie zur Cytodiagnostik der Prostata in Klinik und ambulanter Praxis. Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 78, 279(1972)

Klosterhalfen, H., Burchardt, P., Wartke, U.S.: Derzeitiger Stand einer prospektiven Prostata-Karzinom-Studie
Urologe A 12, 304 (1973)

Kollwitz, A.A., Kracht, H., Lecking, K.: Klinische Daten und Behandlungsergebnisse bei 311 Patienten mit Prostata-Karzinom
Urol. int. 25, 368 (1970)

Lüchtrath, H.: Zur Statistik des Prostata-Carcinoms im Biopsiematerial
Urologe A 11, 278 (1972)

Mellinger, G.T., Bailar J.C., Arduino L.J.: Treatment and survival of patients with cancer of the prostate
Surg. Gyn.& Obstet. 124, 1011 (1967)

Mellinger, G.T., Gleason, D., Bailar, J.: The histology and prognosis of prostate cancer
J.Urol. 97, 331 (1967)

Mostofi, F.H.: Mündliche Mitteilung auf dem "Symposium über Probleme des Prostatacarcinoms"
Homburg/Saar (1970)

Mostofi, F.H.: International symposium on the treatment of carcinoma of the prostate
Berlin, Nov.13 to 15 (1969)
Life Sciences Monographs 1,
Pergamon Press, Vieweg (1971)

Möbius, G.,
Schneider, H.-J.,
Hesse, P.: Zum biologischen Verhalten des Prostatacarcinoms in Abhängigkeit vom histologischen Typ
Z. Krebsforsch. 64, 267 (1961)

Mulholland, S.W.: A study of prostatic secretion and its relation to malignancy
Proc. Staff. Meet. Mayo Clinic 6,
733 (1931)

Nesbit, R.M.,
Baum, W.C.: Endocrine control of prostatic carcinoma
J.A.M.A. 143, 1317 (1950)

Pool, T.L.,
Thompson, G.J.: Conservative treatment of carcinoma of the prostate
J.A.M.A. 160, 833 (1956)

Schmiedt, E.: Zur Frühdiagnostik und Therapie des Prostatacarcinoms
Beilage zum Bayer.Ärzteblatt 1, 1 (1973)

Schnürer, L.-B., Fritjofsson, A., Lindgren, A., Magnusson, P.-H., Pettersson, S.: Fine needle versus coarse needle in punction diagnosis of prostatic carcinoma
Acta path. microbiol.scand. 76, 150 (1969)

Schröder, F.H., Burwick, P.: Pathologische und urologische Probleme des Prostatakarzinoms
Urologe A 10, 126 (1971)

Schröder, F.H., Mostofi, F.K., Belt, E.: Carcinoma of the prostate: grading and prognosis in 350 patients treated by total perineal prostatectomy
Pers.Mitteilung, (1977) Im Druck: Journ. of Urology

Schubert, G.E., Ziegler, H., Völter, D.: Vergleichende histologische und cytologische Untersuchungen der Prostata unter besonderer Berücksichtigung östrogeninduzierter Veränderungen
Verh. dtsch. Ges. Path. 57, 315 (1973)

Shelley, H.S., Auerbach, S.H., Classen, K.L., Marks, C.H., Wiederanders, R.E.: Carcinoma of the Prostate. A new system of classification
Arch.Surg. 77, 751 (1958)

Sparwasser, H., Lüchtrath, H.: Die transrektale Saugbiopsie der Prostata
Urologe A 9, 281 (1970)

Statistisches Bundesamt Wiesbaden: Statistisches Jahrbuch der Bundesrepublik Deutschland 1967
Kohlhammer Verlag, Stuttgart/Mainz 1968

The Veterans Administration cooperative Urological Research Group: Carcinoma of the prostate: Treatment comparisons
J.Urol.(Baltimore) 98,516 (1967)

Thompson, G.J.: Transurethral resection of malignant lesions of the prostate gland
J.A.M.A. 120, 1105 (1942)

Utz, D.C., Farrow G.M.: Pathologic Differentiation and Prognosis of Prostatic carcinoma
J.A.M.A. 209, 1701-1704

Vickery, A.L., Kerr, W.S.: Carcinoma of the prostate treated by radical prostatectomy
Cancer 16, 1598 (1963)

Wiederanders, R.E., Stuber, R.V., Mota, C., O'Connell, D., Haslam, G.J.: Prognostic value of grading prostatic carcinoma
J.Urol. 89, 881 (1963)

Williams, J.P., Still, B.M., Pugh, R.C.B.: The dagnosis of prostatic cancer: Cytological and biochemical studies using the Franzén biopsy needle
Brit. J.Urol. 39, 549 (1967)

Ziegler, H., Völter, D., Schubert, G.E.: Histologische und zytologische Untersuchungen von Prostatagewebe Verh. dtsch. Ges.Urol. 24, 263 (1972)

Herrn Prof. Dr. E. Schmiedt möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas danken.
Mein besonderer Dank gilt Herrn Priv. Doz. Dr. P. Faul für die stets freundliche Beratung und die vielen Anregungen bei der Ausführung der Arbeit.
Herrn Prof. Dr. K. Überla (Vorst. des Inst. für Medizinische Informationsverarbeitung, Statistik und Biomathematik) und Herrn Warncke danke ich für die Beratung und die Möglichkeit zur Benützung des Rechenprogramms bei der Erstellung der Sterbetafeln.

Außerdem möchte ich mich bei Frau Tiedemann für die Durchführung der photographischen Arbeiten, bei Fräulein Ganzmann, Fräulein Hauer und Frau Stavropoulos für ihre Mithilfe bei der Beschaffung der Unterlagen bedanken.

Lebenslauf

Ich wurde am 4.Juni 1944 in Krips/Sudetenland als Sohn des Konditors Lorenz Kern und seiner Ehefrau Emilie, geboren. 1946 kam ich mit meinen Eltern nach Nesselwang im Allgäu. Dort besuchte ich die Volksschule, später die Realschule in Kempten. Meine Reifeprüfung bestand ich im Juni 1969 am Bayernkolleg in Schweinfurt. Ich studierte an der Ludwig Maximiliansuniversität München zunächst zwei Semester Zeitungswissenschaft und Psychologie, danach begann ich mit dem Studium der Humanmedizin. Im September 1974 absolvierte ich die Ärztliche Vorprüfung und im Oktober 1977 konnte ich mit dem Bestehen des 3.Teils der Ärztlichen Prüfung mein Studium erfolgreich beenden. Seit März 1978 bin ich als Assistenzarzt an der I. Chirurgischen Abteilung des Nymphenburger Krankenhauses tätig.